

PCT

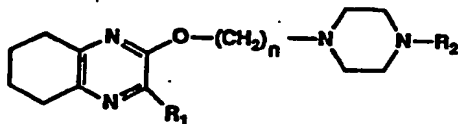
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/12, 403/12 A61K 31/495, 31/505	AI	(11) 国際公開番号 WO 94/11363 (43) 国際公開日 1994年5月26日 (26.05.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01589 (22) 国際出願日 1993年11月4日 (04. 11. 93) (30) 優先権データ 特願平4/298996 1992年11月9日 (09. 11. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 渡辺秀之 (WATANABE, Hideyuki) (JP/JP) 〒410-23 静岡県田方郡大仁町三福839-1 Shizuoka, (JP) 八十昌夫 (YASO, Masao) (JP/JP) 〒410-23 静岡県田方郡大仁町田京848-1 Shizuoka, (JP) 望月大介 (MOCHIZUKI, Daisuke) (JP/JP) 〒410-21 静岡県田方郡蓮山町中條277-3 Shizuoka, (JP) (81) 指定国 OA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書		

(54) Title : 2-ALKOXY-5,6,7,8-TETRAHYDROQUINOXALINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 2-アルコキシ-5, 6, 7, 8-テトラヘイドロキノキサリン誘導体、その製法および用途



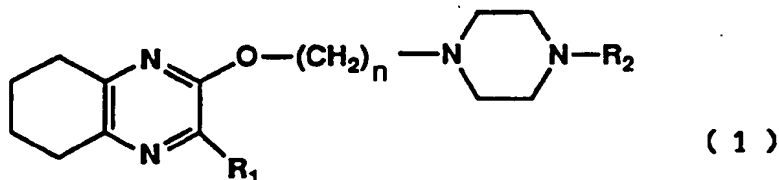
(1)

(57) Abstract

A compound represented by general formula (1) or a nontoxic salt thereof, a process for producing the same, and a remedy for diseases related to the serotonergic neuron system containing the same as the active ingredient, wherein R_1 represents hydrogen or lower alkyl; R_2 represents pyridyl which may be substituted by 1-3 halogen atoms, lower alkyl, trifluoromethyl, lower alkoxy, carbamoyl or cyano groups, or pyrimidinyl which may be substituted by 1-2 lower alkyl or lower alkoxy groups; and n represents an integer of 2 to 5. The compound (1) and nontoxic salts thereof show a strong affinity for serotonin 1A receptors and are useful as remedies for diseases related to the serotonergic neuron system, such as a motion sickness remedy, space sickness remedy, antiemetic, vertigo remedy, antidepressant, anxiolytic, and ameliorant for eating disorder.

(57) 要約

一般式 (1)



(式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を、R₂ は1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基もしくはシアノ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～2個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基を、nは2～5の整数を示す) で表される化合物またはその無毒性塩、それらの製造法およびそれらを有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤である。

本発明化合物 (1) およびその無毒性塩はセロトニン1A受容体に対し強い親和性を示し、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等のセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	ナエッ コスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

2-アルコキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン誘導体、
その製法および用途

技術分野

本発明は、新規な2-アルコキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン誘導体、その製造法および抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等の医薬用途に関する。

従来技術

セロトニン1A受容体に親和性を有する化合物が、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等として有用なことが知られており、これらの化合物について既に多くの報告がなされている〔日本臨床47巻、1989年増刊号、第1241-1248頁、J. P. Feighnev, W. F. Boyer, Psychopathology, 22, 21 (1989)、P. R. Saxena, C. M. V. l l a l o n, TiPS, 11, 95 (1990)、N. Matsuki, et al., Jpn. J. Pharmacol. Suppl., 58, 313 (1992)等〕。また、特開昭63-107968号公報には、2-[2-(4-置換フェニル-1-ピペラジニル)エトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン誘導体が開示され、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、過酸化脂質生成抑制作用を有することが記載されているが、セロトニン神経系に関連する有用性については記載はない。

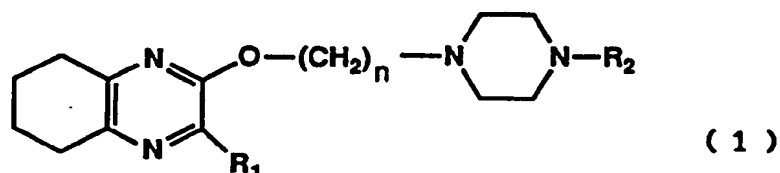
発明が解決しようとする課題

より優れたセロトニン神経系に関連する薬理作用を有する化合物を広く検索、見出し、これを提供することが望まれていた。

課題を解決するための手段

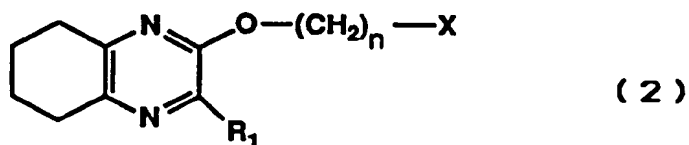
本発明者らは、かかる課題を解決することを目的とし、種々の化合物を合成し、それらの薬理作用について検討していたところ、下記式(1)で表される2-アルコキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン誘導体は文献未記載であり、優れたセロトニン1Aレセプター親和性および優れた薬理作用を有することを見出し、本発明を完成した。

従って、本発明の第1の目的は次の一般式(1)



(式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を、R₂ は1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基もしくはシアノ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～2個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基を、nは2～5の整数を示す)で表される化合物またはその無毒性塩を提供するものである。

また、本発明の第2の目的は、不活性溶媒中、一般式(2)



(式中、Xはアルキル化のための反応性脱離基を示し、R₁ およびnは前記と同じ意味を示す)で表される化合物と一般式(3)



(式中、 R_2 は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を反応されることを特徴とする前記一般式 (1) またはその無毒性塩の製造法を提供するものである。

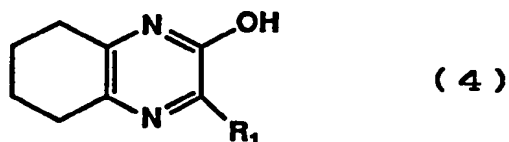
また、本発明の第 3 の目的は、前記一般式 (1) で表される化合物またはその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤を提供するものである。

本発明化合物 (1) は、例えば、不活性溶媒中、一般式 (2) で表される化合物と一般式 (3) で表される化合物を反応させることにより製造される。

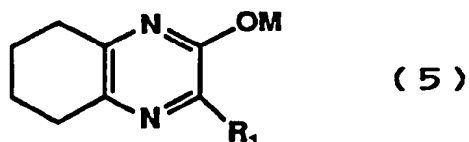
上記一般式 (2) における R_1 基で定義される低級アルキル基は、分鎖を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 個のアルキル基を意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

また、基 X はアルキル化のための反応性脱離基を示すが、脱離基とは、上記化合物 (3) との反応性を高め、脱離しうる基を意味し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子のハロゲン原子や、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルまたはアールスルホニルオキシ基等が例示される。

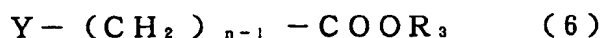
上記化合物 (2) は文献未記載の新規化合物であって、例えば、一般式 (4)



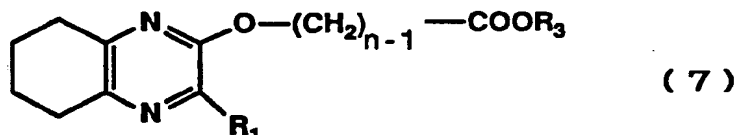
(式中、 R_1 は前記と同じ意味を示す) で表される化合物をメタノールなどのアルコール溶媒中、ナトリウムメトキシサイド等のアルカリ金属アルコキサイドと反応せしめ、次いで、アルコールを減圧留去するか、またはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属物と反応させることにより、一般式 (5)



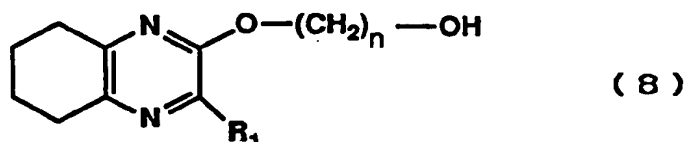
(式中、 R_1 は前記同じ意味を示し、 M はナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子を示す) で表される化合物を得、該化合物 (5) に一般式 (6)



(式中、 Y はハロゲン原子を、 R_3 は低級アルキル基を示し、 n は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を不活性溶媒中にて反応せしめて一般式 (7)



(式中、 R_1 、 R_3 および n は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を得、該化合物 (7) を不活性溶媒中還元剤で還元して一般式 (8)



(式中、 R_1 および n は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を得、該化合物 (8) の水酸基を不活性溶媒中チオニルクロライド等のハロゲン化剤またはメタンスルホニルクロライド等のスルホニル化剤と反応せしめて、脱離基 X に変換することにより得られる。

また、前記化合物 (2) は前記化合物 (4) を一般式 (9)



(式中、 Z はハロゲン原子を示し、 Y および n は前記と同じ意味を示す) で

表される化合物と不活性溶媒中にて反応せしめることにより得ることもできる。

前記の化合物（７）および化合物（８）は文献未記載の新規化合物である。

上記の反応において使用される化合物（４）は公知の化合物であって、特開昭 63-107968 号公報に記載されているか、または同文献記載の方法に準じて合成できる。また化合物（６）および化合物（９）は公知の化合物であって、試薬カタログに掲載されている。

化合物（４）から化合物（５）を得る反応に用いられるアルカリ金属試薬としては、リチウムメトキサイド、ナトリウムメトキサイド、カリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムエトキサイド、カリウム-*t*-ブトキサイド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属アルコキサイドまたは水素化アルカリ金属物等が挙げられる。

該アルカリ金属試薬の使用割合は化合物（４）と基本的に当量でよいが、通常はやや過剰に使用される。

化合物（４）から化合物（５）を得る反応に用いられる反応溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、*t*-ブタノールなどのアルコールが挙げられる。

上記の反応は、-10℃から室温下で行えばよい。通常は-5°～0°で行われる。反応時間は10分間～1時間で反応が終了する。溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物（４）の5～100倍の容量が例示される。

次に、得られた化合物（５）に化合物（６）を反応させるのであるが、この反応で使用される化合物（６）の例としては、ブromo酢酸メチルまたはエチルエステル、クロロ酢酸メチルまたはエチルエステル、3-ブromoプロピオン酸メチルまたはエチルエステル、3-クロロプロピオン酸メチルまたはエチルエステル、4-ブromo酪酸メチルまたはエチルエステル、4-クロロ酪酸メチルまたはエチルエステル、5-ブromo吉草酸メチルまたはエチルエステル、5-クロロ吉草酸メチルまたはエチルエステル等が挙げられる。

上記反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であれば特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、*t*-ブチルアルコール等が挙げられる。不活性溶媒の使用量は適宜の量を選択すればよいが、化合物(6)の10~200倍の容量が例示される。化合物(6)の使用割合は化合物(5)と基本的には当量でよいが、通常はやや過剰に使用される。

上記反応は、室温から加熱条件下にて行えばよく、例えば50~120℃で行われる。反応時間は化合物(5)と化合物(6)の組合せや、反応温度等により適宜選択し、充分反応が進行したことを確認して終了すればよいが、通常、1時間~1日で反応が終了する。

次に、得られた化合物(7)を還元剤で還元して化合物(8)を得るのであるが、この還元反応において使用される還元剤としては、リチウムアルミニウムハイドライド等の水素化アルカリ金属物が挙げられる。還元剤の使用割合は化合物(7)と基本的には当量でよいが、通常は1~5当量、特に好ましくは1~2当量用いるとよい。

上記還元反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であれば、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物(7)の10~200倍の容量が例示される。

上記の反応は、-20℃から室温条件下にて行えばよく、例えば-10℃~10℃で行われる。反応時間は反応温度などにより影響されるが、反応が充分進行したことを確認して終了すればよい。通常は1時間~1日で反応が終了する。次に、得られた化合物(8)を化合物(2)に変換するには、従来公知の方法を用いればよい。例えば、水酸基をハロゲン原子に変換するには、チオニルクロライド、五塩化リン等のハロゲン化剤でハロゲン化すればよい。

また、水酸基をメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のアルキルまたはアリールスルホニルオキシ基に変換するには、それぞれに対応するアルキルスルホニルクロライドまたはアリールスルホニルクロライド、例えばメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等を使用すればよい。

上記の変換反応は、不活性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒中に行えばよく、ハロゲン化剤は、化合物(8)の1~1.2当量程度を使用すればよい。この変換反応は、室温またはそれより低い温度、例えば氷冷下の条件で、通常1時間~1日行えばよい、溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、好ましくは化合物(8)の5~100倍の容量が例示される。

前記において、前記化合物(2)を得る別法として、前記化合物(4)と前記化合物(9)を反応させる方法を挙げた。この反応に使用される化合物(9)の例としては、1,2-ジブロモエタン、1,2-ジクロロエタン、1-ブロモ-2-クロロエタン、1,3-ジブロモプロパン、1,3-ジクロロプロパン、1-ブロモ-3-クロロプロパン、1,4-ジブロモブタン、1,4-ジクロロブタン、1-ブロモ-4-クロロブタン、1,5-ジブロモペンタン、1,5-ジクロロペンタン、1-ブロモ-5-クロロペンタン等のジハロゲン化アルカンが挙げられる。

化合物(4)と化合物(9)との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。不活性溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物(4)の10~200倍の容量が例示される。

また、上記反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましい。この脱酸剤としては、無機または有機の塩基が挙げられ、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、重炭酸塩もしくは水素化物、またはトリエチルアミン、ピリジン、

1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン (DBU) 等の第3級アミン等が挙げられる。

さらに、上記反応においては、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムのような反応促進剤を添加してもよい。

化合物(4)と化合物(9)の使用割合は基本的には当量で反応せしめればよいが、通常は化合物(9)を1～5当量、特に好ましくは1. 2～2. 0当量用いられる。また、脱酸剤は、通常化合物(9)の1～2当量を用いることが好ましい。

上記反応は、室温でも進行し得るが、通常は加熱条件下、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。反応時間は、化合物(4)と化合物(9)の組合せや反応温度等により影響されるが、反応が十分に進行したことを確認して終了すればよい。通常は1時間～数日で反応は完了する。

このようにして得られた化合物(2)に化合物(3)を反応させて本発明の目的化合物(1)を得るのであるが、この反応で使用される化合物(3)としては、一般式(3)におけるR₂基が1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオルメチル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基もしくはシアノ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～2個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基として定義される化合物である。上記で定義されるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。低級アルキル基は分鎖を有してもよい炭素数1～4個のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基等が挙げられる。低級アルコキシ基は分鎖を有していてもよい炭素数1～4個のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等が挙げられる。

上記の化合物(3)は公知物質であり、その多くは市販されており、また、公知の方法により合成することができる。

化合物(2)と化合物(3)との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。溶媒量は、適宜の量を選択すればよいが、化合物(2)の10～200倍の容量が例示される。

上記反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましい。この脱酸剤としては無機または有機の塩基が挙げられ、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、重炭酸塩もしくは水素化物、またはトリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン(DBU)等の第3級アミン等が例示される。上記反応においては、化合物(2)と化合物(3)は基本的には当量反応せしめればよいが、通常は化合物(3)を1～5当量、特に好ましくは1.2～2.0当量用いられる。また、脱酸剤は、通常化合物(3)の1～2当量を用いることが好ましい。

上記反応は、室温でも進行し得るが、通常は加熱条件下、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。反応時間は、化合物の組合せや反応温度等により適宜選択し、反応が十分に進行したことを薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等により確認して適宜終了すればよい。通常は1時間～数日で反応は完了する。

化合物(2)と化合物(3)との反応液から目的の化合物(1)を採取するには、反応液中の不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルなどのカラムクロマトグラフィーにより分離精製することにより行われる。

本発明の目的化合物(1)の製造に使用される化合物(2)およびその前駆化合物は、各々各反応物中から精製してもしなくてもよいが、精製する場合には、例えば、シリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーなどの公知の精製法により精製することが好ましい。

本発明の目的化合物(1)の具体例としては、例えば、次の第1表に示す

化合物を挙げることができる。

第1表

Py ; ピリジル、Pm ; ピリミジニル、() 内は置換位置を示す			
化合物 番号	式(1)		
	R ₁	n	R ₂
300	H	4	-2-Py
301	H	4	-2-Pm
409	CH ₃	4	-2-Py
410	CH ₃	4	-2-Pm
423	C ₃ H ₇	4	-2-Py
414	C ₃ H ₇	4	-2-Pm
431	iso-C ₃ H ₇	4	-2-Py
432	iso-C ₃ H ₇	4	-2-Pm
425	C ₅ H ₁₁	4	-2-Py
428	C ₅ H ₁₁	4	-2-Pm
517	H	2	-2-Py
521	H	2	-2-Pm
537	H	3	-2-Py
538	H	3	-2-Pm
511	H	5	-2-Py
512	H	5	-2-Pm
501	H	4	-2-Py-CH ₃ (6)
502	H	4	-2-Py-Cl (3)

(第1表に続く)

5 5 7	H	4	- 2 - P y - O C H ₃ (3)
5 1 4	H	4	- 2 - P y - C N (3)
5 9 8	H	4	- 2 - P y - (C H ₃) ₂ (3, 6)
5 0 0	H	4	- 2 - P y - C H ₃ (6)
5 2 4	H	4	- 2 - P y - C l (6)
5 2 6	H	4	- 2 - P y - C O N H ₂ (3)
5 3 9	H	4	- 2 - P y - O C H ₃ (6)
5 6 1	H	4	- 2 - P y - C N (3) - (C H ₃) ₂ (4, 6)
5 6 9	H	4	- 2 - P y - (C H ₃) ₂ (4, 6)
6 2 1	H	4	- 2 - P y - C F ₃ (3)
6 2 9	H	4	- 2 - P y - O C ₃ H ₇ (6)
6 3 0	H	4	- 2 - P y - O - i s o - C ₃ H ₇ (6)
6 3 9	H	4	- 2 - P y - C F ₃ (4)
6 4 0	H	4	- 2 - P y - C F ₃ (6)
4 8 1	H	4	- 2 - P m - (C H ₃) ₂ (4, 6)
5 0 4	H	4	- 2 - P m - C H ₃ (4)
5 4 9	H	4	- 2 - P m - (O C H ₃) ₂ (4, 6)
5 6 2	H	4	- 2 - P m - O C H ₃ (4) - C H ₃ (6)

本発明化合物(1)は、必要に応じて、その医薬上許容される無毒性塩とすることができる。このような塩の例としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

これらの塩を本発明化合物（１）から得るには、公知の遊離塩基から塩を得る方法によつて製造することができる。例えば、本発明化合物（１）に１当量以上の塩酸／メタノール溶液を加え、塩酸塩を析出させ、これを回収すればよい。塩が析出し難い場合には、これにジエチルエーテルなどの有機溶媒を加えて析出させてもよい。

かくして得られた本発明化合物（１）およびその無毒性塩は、後記の通り、セロトニン１Ａリセプターに高い親和性を有し、さらに動物実験によつて抗動揺病作用等のセロトニン神経系が関与する疾患に作用することが確認されたので、セロトニン神経系関連疾患治療剤となしうるものであるが、このような治療剤を調製するには、本発明化合物（１）またはその無毒性塩と薬学的に許容される医薬担体とを組合せ、公知方法により製剤化すればよい。

本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤は、通常経口投与もしくは点滴を含む注射等の非経口投与すればよく、その投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状等によつて異なるが、一般には成人１日当り、化合物（１）として０．１ｍｇ～２００ｍｇ／ｋｇ程度である。

上記製剤化のための剤型としては、注射剤、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた薬学的に許容される各種医薬担体等を用いることができる。例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口用製剤の調製に当たっては、澱粉、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類などの賦形剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの結合剤、澱粉、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート８０などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加食物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリ

ン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等を用いることができる。

また、本発明の薬剤は、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても使用することができる。

非経口剤を調製するには、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。さらに必要に応じ、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤などを加えてもよい。

発明の効果

次に、本発明化合物(1)およびその無毒性塩について、その薬理作用を検討した結果を示す。

試験する本発明化合物(1)は実施例記載の化合物番号で表示し、その塩酸塩の形で使用した。

1. セロトニン1A (5HT1A) レセプターに対する親和性

(1) 実験方法

(A) ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(48000g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で再懸濁した。内在性のセロニトンを分解するために、懸濁液を30℃で20分間保温した後、遠心分離(48000g、15分)し、その沈渣を海馬膜画分とした。

(B) ^3H -8-ヒドロキシ-ジプロピルアミノテトラリン(^3H -8-OH-DPAT) 結合能の測定方法

上記で調製したラット海馬膜画分(約100~200 μg 蛋白量)と ^3H -8-OH-DPAT(ニューイングランド・ニュークレア社。NEN)(最終濃度0.5nM)およびパー吉林(pargyline、シグマ社製

)(最終濃度 $10 \mu\text{M}$) を 30°C で 30 分間反応させた後、反応液をワットマン GF/C フィルターで吸引濾過することにより反応を停止させ、フィルターにて吸着した放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、得られた測定値を総結合量 (TB) とした。上記組成にセロトニン (最終濃度 $10 \mu\text{M}$) を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量 (NB) とした。セロトニンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値 (DTB) を得た。

(C) K_i 値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - (\text{DTB} - \text{NB}) \div (\text{TB} - \text{NB}) \times 100$$

各検体毎に適宜の濃度 (高濃度から低濃度まで) における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線型最小二乗法にて曲線を引き、各検体の IC₅₀ 値 (50% 結合阻害する濃度) を求めた。

K_i 値は次の計算式で算出した。

$$K_i = \text{IC}_{50} \div (1 + [\text{L}] / K_d)$$

[L] ; 実験に用いた放射性リガンド濃度 (0.2 nM)

K_d ; 放射性リガンドのレセプターに対する親和性を表す濃度 (0.7174 nM)

IC₅₀ ; レセプターと放射性リガンドとの結合を 50% 阻害する薬物濃度
(2) 測定結果

セロトニン 1A (5HT1A) レセプターに対する K_i 値を測定した結果は、第 2 表の通りである。

第 2 表

被験化合物 (塩酸塩)	5HT 1A K_i (nM)
300	1.6

(第2表に続く)

3 0 1	6
4 0 9	1 6
4 1 0	2 4
5 3 7	1 4
5 3 8	2 5
5 1 1	8. 4
5 1 2	2 3
5 0 1	0. 6
5 0 2	1 3
5 5 7	1. 5
5 1 4	4. 8
5 9 8	2 5
5 0 0	2. 1
5 2 4	1. 9
5 3 9	1. 3
5 6 1	1 6
5 6 9	6. 8
6 2 9	1. 8
6 3 0	3
6 3 9	1 1
6 4 0	5. 2
4 8 1	5. 3
5 0 4	3. 9
5 4 9	6. 6
5 6 2	1 1

2. 抗動揺病作用

(1) 測定方法

実験動物としてスunksを使用した。スunksはトガリネズミ科の小型動物であり、動揺病や嘔吐を起こす動物として知られている〔生体の科学41, 538(1990)〕。スunksに単純な加速度刺激を加えると、人での乗り物酔いに相当する症状(動揺病)を呈し最終的に嘔吐を引き起こす。動揺病の発生原因としては、視覚と平衡感覚などの情報間に異常が起きたり、過去に記憶されていない刺激を感じたときに生じるといわれており、内耳一前庭核経路の障害および脳の高次機能が関与していると考えられている。従って、薬物によりこの嘔吐を抑えることができれば、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤等として有用である。

スunksに被験化合物を腹腔内投与し、その30分後に振幅4cm・頻度1Hzの加速度刺激を与え嘔吐の発現有無を10分間観察した。

(2) 測定結果

スunks動揺病嘔吐に対する作用を測定した結果は第3表の通りである。本発明化合物は化合物番号で示す。

第3表

被験化合物	投与量	嘔吐するまでの時間	例数
生理食塩水		1分35秒±8秒	46
300(塩酸塩)	1mg/kg	嘔吐せず	4
301(塩酸塩)	3mg/kg	嘔吐せず	4
501(塩酸塩)	1mg/kg	嘔吐せず	4
500(塩酸塩)	1mg/kg	嘔吐せず	4
524(塩酸塩)	1mg/kg	嘔吐せず	4

(第3表に続く)

539 (塩酸塩)	1 mg/kg	嘔吐せず	4
629 (塩酸塩)	3 mg/kg	嘔吐せず	4
630 (塩酸塩)	3 mg/kg	嘔吐せず	4
504 (塩酸塩)	1 mg/kg	嘔吐せず	4
562 (塩酸塩)	3 mg/kg	嘔吐せず	4

以上の測定結果によれば、生理食塩水投与群は100%動揺病を呈し、刺激開始後2分以内に嘔吐を引き起こした。ところが、予め本発明化合物(1)塩酸塩を投与すると、嘔吐の発現は完全に阻止され、これらの化合物は抗動揺病剤、制吐剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等として有用である。

3. 薬物誘発嘔吐の抑制作用

シスプラチンおよびニコチンは催吐作用があることが知られている。そこで本発明化合物(1)塩酸塩がこれら薬物誘発嘔吐に対して抑制作用を有するかについて検討した。

スunks 4匹にシスプラチン(20 mg/kg、腹腔内投与)を投与すると全例で投与後40~70分の間に10~20回の嘔吐を観察した。

化合物番号300の本発明化合物(塩酸塩)(0.3 mg/kg)をシスプラチン投与30分前に腹腔内投与すると、シスプラチンによる嘔吐は完全に抑制された。またスunks 4匹にニコチン(4 mg/kg)を皮下投与すると全例で投与後3~10分の間に11~29回の嘔吐が誘発された。あらかじめニコチン投与30分前に化合物番号300の本発明化合物(塩酸塩)(3 mg/kg)を腹腔内投与すると、このニコチン誘発嘔吐は完全に抑制された。

シスプラチンは制癌剤として使用されるが、その副作用として嘔吐を引き起こし大きな問題となっている。本発明化合物がこのシスプラチン誘発嘔吐を抑制したことから、本発明化合物は制癌剤投与による嘔吐の予防薬として

有用である。現在5-HT₃遮断薬であるオンダンセトロンなどがこのシスプラチン誘発嘔吐に有効であることが知られているが、その他の薬物誘発嘔吐や動揺病には効果がないことも知られている。化合物番号300の本発明化合物（塩酸塩）はニコチン誘発嘔吐や動揺病に対しても有効であり、用途の広い優れた制吐剤として有用である。

4. 抗うつ作用（ラット強制水泳）

ラットを水槽に入れるとそこから逃れようと必死にもがく（強制水泳）、しかし逃れられないと判断すると泳ぐのをやめ不動の状態に陥る。ところが、抗うつ薬を投与すると逃れようと泳ぐ動作が増強され、逆に不動状態が短縮されることが知られている。また、薬物による強制水泳による不動時間の短縮と臨床的な抗うつ作用が良く相関するため、抗うつ薬の開発においてラット強制水泳は最も信頼できるスクリーニング法である。実験にはウイスター系雄性ラットを用い、化合物番号300の本発明化合物（塩酸塩）を腹腔内投与し、その30分後にラットを水槽に入れ6分間の行動を観察し、その間の不動時間を測定した。

第4表に示したように、化合物番号300の本発明化合物（塩酸塩）（1、10mg/kg）は著明にラット不動時間を短縮し、抗うつ作用が認められた。

第4表

投与化合物	投与量	不動時間	例数
生理食塩水（コントロール）		236秒	8
300（塩酸塩）	1mg/kg	173秒	6
	10mg/kg	163秒	6

尚、本発明化合物(1)塩酸塩のいずれの化合物もマウス3匹に50mg/kg腹腔内投与で死亡例を認めず、安全性の高いことが確認された。

上記の結果の通り、本発明の化合物(1)(塩酸塩)は、セロトニン1Aレセプターに対し強い親和性を示し、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等のセロトニン神経系関連疾患治療薬として有用である。

実施例

次に本発明の目的化合物(1)およびその塩酸塩、その製造の例とその中間体に関し実施例および参考例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。尚、各参考例および各実施例で得られた目的化合物の物性、即ち核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析の結果は後記の第9表および第10表に記載する。

参考例 1

2-ハイドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン

グリシンアミド塩酸塩11.05g(0.1M)をメタノール200mlに溶解し、これに-30℃以下に冷却下シクロヘキサン-1, 2-ジオン13.44g(0.12M)のメタノール(30ml)溶液を加えた後、12.5N-NaOH水溶液20mlを滴下した。滴下後、-30℃以下で30分、更に室温で3時間攪拌した。反応液に濃塩酸25mlを加え、10分間攪拌した後、重曹15gを加えた。反応混合物を減圧下で溶媒を留去した後、残渣に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をアセトンより再結晶して表題の化合物を得た。収量9.36g(収率62.4%)

参考例 2

2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン

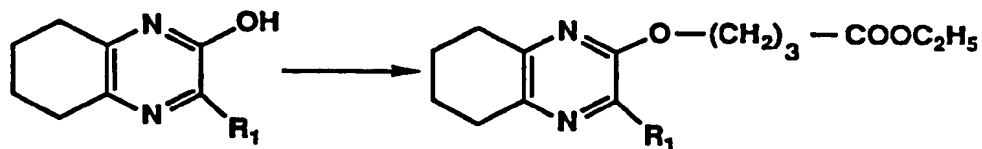
2-ハイドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン1.5

g (10 mM) をメタノール 30 ml に溶解し、1 規定ナトリウムメトキシイドのメタノール溶液 10 ml を加え、減圧にて溶媒を留去し、ナトリウム塩とした。これを N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 30 ml に溶解し、4-ブromo酪酸エチルエステル 1.95 g (10 mM) を加え、100 °C にて一夜加熱攪拌した。反応後、減圧にて溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出 (2 回) した。クロロホルム層を芒硝にて乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (和光純薬製、C-200、40 g、トルエン: 酢酸エチル = 10 : 1) を行って表題の化合物を得た。収量 1.59 g (収率 60.3%)

参考例 3~6

3-アルキル-2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例 2 において、2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの代わりに、3-アルキル-2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンを用いて同様の反応を行い、各々表題の化合物を得た。上記の 3-アルキル-2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの使用量、生成物の種類、その収量および収率は第 5 表の通りである。



第5表

参考例 番号	R ₁	2-ヒドロ キシ体使用量 (g)	生 成 物	
			収量 (g)	収率 (%)
3	CH ₃	1.64	1.73	62.1
4	C ₃ H ₇	2.30	2.13	58.0
5	iso-C ₃ H ₇	2.30	1.91	52.0
6	C ₃ H ₁₁	2.20	2.31	69.2

参考例 7

2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
キノキサリン

2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラハ
イドロキノキサリン 1.84 g (7.0 mM) をテトラヒドロフラン (TH
F) 10 ml に溶解し、氷冷した。これを水素化リチウムアルミニウム 31
9 mg (8.4 mM) の THF 15 ml 懸濁液に氷冷下少しづつ滴下し、同
温度で2時間攪拌した後、2N-HCl を加え pH を酸性にした。析出した
沈澱物を濾過し、水洗した。濾液をクロロホルムにて抽出し (2回)、有機
層を合わせ芒硝にて乾燥した後、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (和光純薬製、C-200、50 g、クロロホル
ム:メタノール=200:1) を行って表題の化合物を得た。収量 1.55
g (収率 100%)

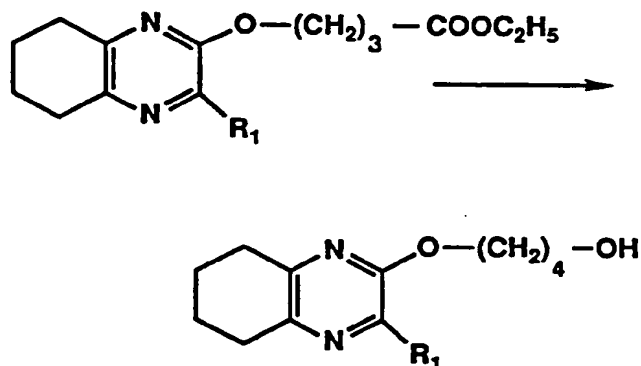
参考例 8~11

3-アルキル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-
テトラヒドロキノキサリン

2 2

参考例 7 において、2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの代わりに、3-アルキル-2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンを用い同様の反応を行って、各々表題の化合物を得た。

上記の 3-アルキル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの使用量、生成物の種類、その収量および収率は第 6 表の通りである。



第 6 表

参考例 番号	R ₁	エステル体 使用量 (g)	生 成 物	
			収量 (g)	収率 (%)
8	CH ₃	1. 5 6	1. 3 2	1 0 0
9	C ₃ H ₇	1. 9 8	1. 4 4	8 2. 4
1 0	i s o - C ₃ H ₇	2. 1 4	1. 8 3	9 7. 8
1 1	C ₅ H ₁₁	1. 7 8	1. 5 1	9 8. 3

参考例 1 2

2 3

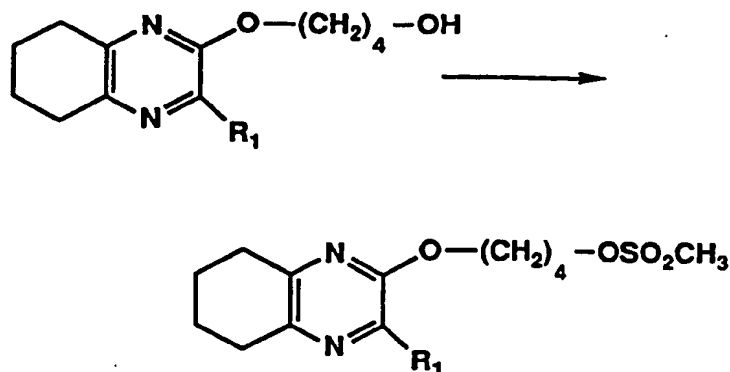
2-(4-メタンスルホニルオキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン 1.55 g (6.98 mM) を塩化メチレン 30 ml に溶解し氷冷した。これにトリエチルアミン 1.17 ml (8.4 mM) を加え、メタンスルホニルクロリド 0.59 ml (7.7 mM) を滴下した後、同温度で 2.5 時間攪拌した。反応液にクロロホルム 20 ml を加え、有機層を希炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせ芒硝にて乾燥した後、減圧にて溶媒を留去し表題の化合物を得た。収量 1.92 g (収率 91.7%)

参考例 13~16

3-アルキル-2-(4-メタンスルホニルオキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例 12 において、2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの代わりに 3-アルキル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンを用いて同様の反応を行い、各々表題の化合物を得た。上記の 3-アルキル-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの使用量、生成物の種類、その収量および収率は第 7 表の通りである。



第7表

参考例 番号	R ₁	ヒドロキシ 体 使用量 (g)	生 成 物	
			収量 (g)	収率 (%)
13	CH ₃	1.47	1.74	89.1
14	C ₃ H ₇	1.30	1.59	94.1
15	iso-C ₃ H ₇	1.43	1.86	100
16	C ₅ H ₁₁	1.68	1.99	93.4

参考例 17

2-(4-クロロブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン 300 mg (2 mM) を DMF 5 ml に溶解し、これに 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) 360 μ l (2.4 mM)、1-ブロモ-4-クロロブタン 277 μ l (2.4 mM) を加えて 60°C にて 22 時間加熱攪拌した。反応後、減圧にて DMF を留去し、残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク製、Art 7734、20 g、クロロホルム) にて精製して表題の化合物を得た。収量 263 mg (収率 54.7%)

参考例 18

2-(4-クロロブトキシ)-3-イソプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例 17 において、2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒド

25

ロキノキサリンの代わりに2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン384 mg (2 mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量287 mg (収率50.8%)

参考例 19

2-エトキシカルボニルメトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例2において、4-ブロモ酪酸エチルエステルの代わりにブロモ酢酸エチルエステル1.67 g (10 mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量4.04 g (収率86%)

参考例 20

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例7において、2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの代わりに2-エトキシカルボニルメトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン1.65 g (7 mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量0.95 g (収率70%)

参考例 21

2-(3-クロロプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン1.5 g (10 mM)をアセトニトリル40 mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.76 g (20 mM)、1-ブロモ-3-クロロプロパン1.19 ml (12 mM)を加えて、2時間加熱還流した。不溶物を濾過して濾液を得、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、42 g、クロロホルム)にて精製し表題の化合物を得た。収量1.47 g (収率67%)

2.6

参考例 22

2-(5-クロロペントキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例21において、1-ブロモ-3-クロロプロパンの代わりに1-ブロモ-5-クロロペンタン1.58ml (12mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量2.46g (収率97%)

実施例 1

2-[4-{4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物300〕

2-(4-メタンスルホニルオキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン300mg (1mM)をアセトニトリル10mlに溶解し、炭酸カリウム208mg (1.5mM)、1-(2-ピリジル)ピペラジン196mg (1.2mM)を加え、15時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、20g、クロロホルム：メタノール=100：1)にて精製して表題の化合物を得た。収量293mg (収率79.8%)

得られた化合物を8.9N塩酸/メタノールに溶解し、これにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、濾取して塩酸塩を得た。

実施例 2

2-[4-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物301〕

実施例1において、1-(2-ピリジル)ピペラジンの代わりに1-(2-ピリミジニル)ピペラジン197mg (1.2mM)を用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量158mg (収率42.9%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 3～10

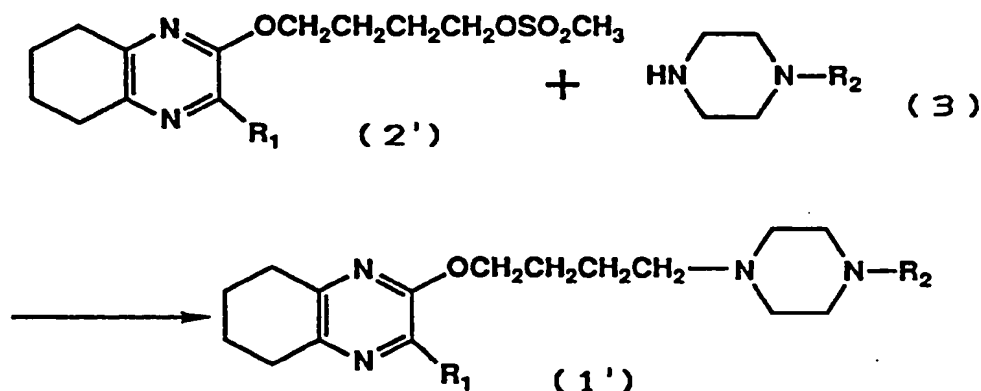
27

2-〔4-〔4-(2-ピリジル又は2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル〕ブトキシ〕-3-アルキル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物409、410、423、414、431、432、425、428〕

実施例1および実施例2と同様にして2-(4-メタンスルホニルオキシブトキシ)-3-アルキル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンと1-(2-ピリジル)ピペラジン又は1-(2-ピリミジニル)ピペラジンを反応させ、各々表題の化合物を得た。

実施例1と同様にして各々塩酸塩を得た。

上記3-アルキル体(2')およびピペラジン誘導体(3)の使用量、目的物の種類、その収量および収率は第8表の通りである。



第8表

実施例 番号	3-アルキル体 (2')	ピペラジン誘導体 (3)	目的物 (1')	
	R ₁ (使用量)	R ₂ (使用量)	化合物 番号	収量 (mg) 収率 (%)

(第8表に続く)

3	CH ₃ (314 mg)	2-ピリジル (196 mg)	409	327 mg 85.7%
4	CH ₃ (314 mg)	2-ピリミジニル (197 mg)	410	361 mg 94.5%
5	C ₃ H ₇ (342 mg)	2-ピリジル (196 mg)	423	384 mg 93.9%
6	C ₃ H ₇ (342 mg)	2-ピリミジニル (197 mg)	414	383 mg 93.3%
7	iso-C ₃ H ₇ (342 mg)	2-ピリジル (196 mg)	431	375 mg 91.6%
8	iso-C ₃ H ₇ (342 mg)	2-ピリミジニル (197 mg)	432	406 mg 99.1%
9	C ₅ H ₁₁ (370 mg)	2-ピリジル (196 mg)	425	389 mg 89.1%
10	C ₅ H ₁₁ (370 mg)	2-ピリミジニル (197 mg)	428	413 mg 94.4%

実施例 11

2-[4-{4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-
5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物300〕

実施例1において、2-(4-メタンスルホニルオキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの代わりに2-(4-クロロブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン241 mg (1 mM) を用い、更にヨウ化ナトリウム149 mg (1当量) を加え、同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量148 mg (収率40.4%)

実施例 12

29

2-[4-{4-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン
〔化合物481〕

2-(4-クロロブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン241mg(1mM)をアセトニトリル10mlに溶解し、これに炭酸カリウム208mg(1.5mM)、1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)ピペラジン230mg(1.2mM)を加え、15時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、20g、クロロホルム：メタノール=100：1)にて精製し、表題の化合物を得た。収量191mg(収率48.2%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 13

2-[4-{4-(6-メチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物501〕

2-(4-クロロブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン241mg(1mM)をアセトニトリル10mlに溶解し、これに炭酸カリウム208mg(1.5mM)、1-(6-メチル-2-ピリジル)ピペラジン212mg(1.2mM)およびヨウ化ナトリウム149mg(1mM)を加え、15時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、20g、クロロホルム：メタノール=100：1)にて精製し、表題の化合物を得た。収量129mg(収率34%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 14

30

2 - [4 - {4 - (3 - クロロ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン [化合物 502]

実施例 13 において、1 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) ピペラジンの代わりに 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジル) ピペラジン 237 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 171 mg (収率 45%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 15

2 - [4 - {4 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン [化合物 557]

実施例 13 において、1 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) ピペラジンの代わりに 1 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペラジン 232 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 179 mg (収率 45%) 実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 16

2 - [4 - {4 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン [化合物 514]

実施例 13 において、1 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) ピペラジンの代わりに 1 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) ピペラジン 226 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 309 mg (収率 79%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 17

2 - [4 - {4 - (3, 6 - ジメチル - 2 - ピリジル) - 1 - ピペラジ

31

ニル} ブトキシ} - 5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン [化合物 598]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(3, 6-ジメチル-2-ピリジル) ピペラジン 229 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 113 mg (収率 30%)

実施例 1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 18

2-[4-{4-(6-クロロ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル} ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン [化合物 500]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(6-クロロ-2-ピリジル) ピペラジン 237 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 108 mg (収率 27%)

実施例 1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 19

2-[4-{4-(6-エトキシ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル} ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン [化合物 524]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(6-エトキシ-2-ピリジル) ピペラジン 248 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 282 mg (収率 69%)

実施例 1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 20

2-[4-{4-(3-カルバモイル-2-ピリジル)-1-ピペラジ

32

ニル] ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 526]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(3-カルバモイル-2-ピリジル) ピペラジン 245 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 302 mg (収率 74%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 21

2-[4-{4-(6-メトキシ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 539]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(6-メトキシ-2-ピリジル) ピペラジン 232 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 336 mg (収率 85%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 22

2-[4-{4-(3-シアノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 561]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(3-シアノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジル) ピペラジン 259 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 192 mg (収率 46%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 23

2-[4-{4-(4, 6-ジメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジ

ニル] ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 569]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(4, 6-ジメチル-2-ピリジル) ピペラジン 229 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 216 mg (収率 66%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 24

2-[4-{4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル] ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 621]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジン 277 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 359 mg (収率 83%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 25

2-[4-{4-(6-プロボキシ-2-ピリジル)-1-ピペラジニル] ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 629]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(6-プロボキシ-2-ピリジル) ピペラジン 265 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 257 mg (収率 61%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 26

2-[4-{4-(6-イソプロボキシ-2-ピリジル)-1-ピペラ

3 4

ジニル} ブトキシ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 6 3 0]

実施例 1 3 において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに 1-(6-イソプロポキシ-2-ピリジル) ピペラジン 2 6 5 m g (1. 2 m M) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 1 4 8 m g (収率 3 5 %)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 2 7

2-[4-{4-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル} ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 6 3 9]

実施例 1 3 において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに 1-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジン 2 7 7 m g (1. 2 m M) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 2 8 3 m g (収率 6 5 %)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 2 8

2-[4-{4-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-1-ピペラジニル} ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 6 4 0]

実施例 1 3 において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに 1-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ピペラジン 2 7 7 m g (1. 2 m M) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 2 8 1 m g (収率 6 5 %)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 2 9

2-[4-{4-(4-メチル-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル} ブトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 6 4 1]

35

ル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 504]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(4-メチル-2-ピリミジニル) ピペラジン 214 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 174 mg (収率 45%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 30

2-[4-{4-(4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 549]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジニル) ピペラジン 269 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 171 mg (収率 40%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 31

2-[4-{4-(4-メトキシ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル} ブトキシ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 562]

実施例 13において、1-(6-メチル-2-ピリジル) ピペラジンの代わりに1-(4-メトキシ-6-メチル-2-ピリミジニル) ピペラジン 250 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 373 mg (収率 90%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 32

2-[2-{4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル} エトキシ] -

36

5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物517〕

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン291mg (1.5mM)を塩化メチレン15mlに溶解し、これにトリエチルアミン0.25ml (1.8mM)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロライド0.13ml (1.65mM)を滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して2-(2-メタンスルホニルオキシエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン408mgを得た。これをアセトニトリル10mlに溶解し、炭酸カリウム0.31g (2.25mM)、1-(2-ピリジル)ピペラジン294mg (1.8mM)を加え24時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、20g、クロロホルム：メタノール=100：1)にて精製して表題の化合物を得た。収量522mg (収率100%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 33

2-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}エトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物521〕

実施例32において、1-(2-ピリジル)ピペラジンの代わりに1-(2-ピリミジニル)ピペラジン296mg (1.8mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量407mg (収率80%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 34

2-[3-{4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル}プロポキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物537〕

37

2-(3-クロロプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン 227 mg (1 mM) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 208 mg (1.5 mM)、1-(2-ピリジル) ピペラジン 196 mg (1.2 mM) およびヨウ化ナトリウム 149 mg (1 mM) を加え、15 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク製、Art 7734、20 g、クロロホルム：メタノール = 100 : 1）にて精製し、表題の化合物を得た。収量 279 mg（収率 79%）

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 35

2-[3-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}プロポキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 538]

実施例 34 において、1-(2-ピリジル) ピペラジンの代わりに 1-(2-ピリミジニル) ピペラジン 197 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 198 mg（収率 56%）

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 36

2-[5-{4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル}ペントキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 511]

2-(5-クロロペントキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン 255 mg (1 mM) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 208 mg (1.5 mM)、1-(2-ピリジル) ピペラジン 196 mg (1.2 mM) およびヨウ化ナトリウム 149 mg (1 mM) を加え、25 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク製、Art 7734、20 g、クロロホルム：メタノール

38

= 100 : 1) にて精製し、表題の化合物を得た。収量 160 mg (収率 42%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

実施例 37

2 - {5 - {4 - (2 - ピリミジニル) - 1 - ピペラジニル} ペントキシ} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン [化合物 512]

実施例 36 において、1 - (2 - ピリジル) ピペラジンの代わりに 1 - (2 - ピリミジニル) ピペラジン 197 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 212 mg (収率 56%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

第 9 表

参考例 番号	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ : (J : Hz)	MASS (FAB)
1	1.7 ~ 1.9 (4H, m)、2.6 ~ 2.8 (4H, m)、8.04 (1H, s)	151 (MH ⁺)
2	1.26 (3H, t, J=7.1)、1.8 ~ 2.0 (4H, m)、2.0 ~ 2.2 (2H, m)、2.49 (2H, t, J=7.4)、2.7 ~ 3.0 (4H, m)、4.14 (2H, q, J=7.1)、4.31 (2H, t, J=6.3)、7.95 (1H, s)	265 (MH ⁺) 151
3	1.26 (3H, t, J=7.1)、1.7 ~ 2.0 (4H, m)、2.0 ~ 2.2 (2H, m)、2	279 (MH ⁺)

(第9表に続く)

	. 39 (3H, s)、2. 49 (2H, t, J=7. 4)、2. 6~2. 9 (4H, m)、4. 15 (2H, q, J=7. 1)、4. 32 (2H, t, J=6. 3)	151
4	0. 97 (3H, t, J=7. 3)、1. 26 (3H, t, J=7. 1)、1. 55~1. 75 (2H, m)、1. 7~2. 0 (4H, m)、2. 0~2. 2 (2H, m)、2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 6~2. 9 (6H, m)、4. 15 (2H, q, J=7. 1)、4. 31 (2H, t, J=6. 3)	307 (MH ⁺) 151
5	1. 24 (6H, d, J=6. 9)、1. 26 (3H, t, J=7. 1)、1. 7~2. 0 (4H, m)、2. 0~2. 2 (2H, m)、2. 49 (2H, t, J=7. 4)、2. 6~2. 9 (4H, m)、3. 2~3. 4 (1H, m)、4. 15 (2H, q, J=7. 1)、4. 31 (2H, t, J=6. 3)	307 (MH ⁺) 151
6	0. 89 (3H, t, J=7. 0)、1. 26 (3H, t, J=7. 1)、1. 3~1. 4 (4H, m)、1. 5~1. 7 (2H, m)、1. 8~2. 0 (4H, m)、2. 0~2. 2 (2H, m)、2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 6~2. 9 (335 (MH ⁺) 151

(第9表に続く)

	6 H, m)、4. 15 (2 H, q, J=7. 1)、 4. 31 (2 H, t, J=6. 3)	
7	1. 6~2. 0 (8 H, m)、2. 7~2. 9 (4 H, m)、3. 6~3. 8 (2 H, m)、4. 32 (2 H, t, J=6. 3)、7. 96 (1 H, s)	2 2 3 (MH ⁻) 1 5 1
8	1. 6~1. 9 (8 H, m)、2. 40 (3 H, s)、2. 7~2. 9 (4 H, m)、3. 6~3. 8 (2 H, m)、4. 33 (2 H, t, J=6. 3)	2 3 7 (MH ⁻) 1 5 1
9	0. 97 (3 H, t, J=7. 3)、1. 6~2. 0 (10 H, m)、2. 6~2. 9 (6 H, m)、 3. 65~3. 85 (2 H, m)、4. 32 (2 H , t, J=6. 3)	2 6 5 (MH ⁺) 1 5 1
10	1. 23 (6 H, d, J=6. 9)、1. 6~2. 0 (8 H, m)、2. 6~2. 9 (4 H, m)、3 . 2~3. 4 (1 H, m)、3. 6~3. 8 (2 H , m)、4. 32 (2 H, t, J=6. 3)	2 6 5 (MH ⁻) 1 5 1
11	0. 89 (3 H, t, J=7. 0)、1. 2~1. 4 (4 H, m)、1. 5~1. 9 (10 H, m)、 2. 4~2. 9 (6 H, m)、3. 65~3. 85 (2 H, m)、4. 32 (2 H, t, J=6. 3)	2 9 3 (MH ⁻) 1 5 1

(第9表に続く)

12	1. 8~2. 0 (8H, m)、2. 7~2. 9 (4 H, m)、3. 02 (3H, s)、4. 2~4. 4 (4H, m)、7. 95 (1H, s)	301 (MH ⁺) 151
13	1. 8~2. 0 (8H, m)、2. 40 (3H, s)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 02 (3H, s)、4. 3~4. 4 (4H, m)	315 (MH ⁺)
14	0. 97 (3H, t, J=7. 3)、1. 6~1. 7 (2H, m)、1. 8~2. 0 (8H, m)、2. 6~2. 8 (6H, m)、3. 02 (3H, s)、4. 3~4. 4 (4H, m)	343 (MH ⁺)
15	1. 24 (6H, d, J=6. 9)、1. 8~2. 0 (8H, m)、2. 7~2. 8 (4H, m)、3. 02 (3H, s)、3. 15~3. 35 (1H, m)、4. 3~4. 4 (4H, m)	343 (MH ⁺)
16	0. 89 (3H, t, J=6. 9)、1. 3~1. 4 (4H, m)、1. 6~1. 7 (2H, m)、1. 8~2. 0 (8H, m)、2. 6~2. 9 (6H, m)、3. 02 (3H, s)、4. 3~4. 4 (4H, m)	371 (MH ⁺)
17	1. 8~2. 0 (8H, m)、2. 7~2. 9 (4 H, m)、3. 62 (2H, t, J=6. 3)、4	243、 241

(第9表に続く)

	. 31 (2H, t, J=5.9)、7.95 (1H, s)	(MH ⁺)
18	1.24 (6H, d, J=6.9)、1.8~2.0 (8H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.2~3.35 (1H, m)、3.63 (2H, t, J=6.3)、4.31 (2H, t, J=5.9)	285、 283 (MH ⁺)
19	1.34 (3H, t, J=7.3)、1.8~2.0 (4H, m)、2.8~3.0 (4H, m)、4.30 (2H, q, J=7.3)、4.92 (2H, s)、8.16 (1H, s)	237 (MH ⁻)
20	1.8~2.0 (4H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.22 (1H, t, J=5.8)、3.9~4.1 (2H, m)、4.4~4.5 (2H, m)、8.04 (1H, s)	195 (MH ⁺)
21	1.8~2.0 (4H, m)、2.15~2.3 (2H, m)、2.75~2.95 (4H, m)、3.72 (2H, t, J=6.3)、4.43 (2H, t, J=5.9)、7.97 (1H, s)	229、 227 (MH ⁺)
22	1.55~1.7 (2H, m)、1.75~1.95 (8H, m)、2.75~2.95 (4H, m)	257、 255

(第9表に続く)

	、3.56 (2H, t, J=6.6)、4.28 (2H, t, J=6.3)、7.95 (1H, s)	(MH ⁻)
--	---	--------------------

第10表

化合物 番号	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ: (J:Hz)	MASS (FAB)
300	1.6~2.0 (8H, m)、2.45 (2H, t, J=7.4)、2.5~2.7 (4H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.5~3.7 (4H, m)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.5~6.7 (2H, m)、7.4~7.6 (1H, m)、7.95 (1H, s)、8.1~8.3 (1H, m)	368 (MH ⁻) 216
301	1.6~2.0 (8H, m)、2.4~2.7 (6H, m)、2.7~3.0 (4H, m)、3.7~3.9 (4H, m)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.47 (1H, t, J=4.6)、7.95 (1H, s)、8.30 (2H, d, J=4.6)	369 (MH ⁻) 217
409	1.65~1.8 (4H, m)、1.8~1.9 (4H, m)、2.41 (3H, s)、2.47 (2H, t, J=7.4)、2.57 (4H, t, J=	382 (MH ⁻) 216

(第10表に続く)

	5. 0)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 5 6 (4H, t, J=5. 0)、4. 3 1 (2H, t, J=6. 3)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7. 4~7. 5 5 (1H, m)、8. 1 9 (1H, d d , J=1. 5, 4. 6)	
4 1 0	1. 6 5~1. 9 (8H, m)、2. 4 0 (3H, s)、2. 4 6 (2H, t, J=7. 4)、2. 5 1 (4H, t, J=5. 0)、2. 7~2. 9 (4 H, m)、3. 8 4 (4H, t, J=5. 0)、4 . 3 0 (2H, t, J=6. 3)、6. 4 8 (1H , t, J=4. 6)、8. 3 1 (2H, d, J=4 . 6)	3 8 3 (MH ⁺) 2 1 9
4 2 3	0. 9 7 (3H, t, J=7. 3)、1. 6~1. 7 5 (6H, m)、1. 7 5~1. 9 (4H, m) 、2. 4 7 (2H, t, J=7. 4)、2. 5 7 (4H, t, J=5. 1)、2. 7 2 (2H, t, J =7. 8)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 5 5 (4H, t, J=5. 1)、4. 3 0 (2H, t , J=6. 1)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7 . 4 5~7. 5 (1H, m)、8. 1 9 (1H, d d, J=1. 8, 4. 6)	4 1 0 (MH ⁺) 2 1 6
4 1 4	0. 9 7 (3H, t, J=7. 4)、1. 6~1. 8 (6H, m)、1. 8~1. 9 (4H, m)、2	4 1 1 (MH ⁻)

(第 10 表に続く)

	. 4 6 (2 H, t, J = 7. 4)、2. 5 1 (4 H, t, J = 5. 0)、2. 7 2 (2 H, t, J = 7. 8)、2. 7 ~ 2. 9 (4 H, m)、3. 8 4 (4 H, t, J = 5. 0)、4. 3 0 (2 H, t, J = 6. 1)、6. 4 8 (1 H, t, J = 4. 6)、8. 3 0 (2 H, d, J = 4. 6)	2 1 9
4 3 1	1. 2 5 (6 H, d, J = 6. 9)、1. 6 ~ 1. 9 (8 H, m)、2. 4 7 (2 H, t, J = 7. 3)、2. 5 7 (4 H, t, J = 5. 0)、2. 7 ~ 2. 9 (4 H, m)、3. 2 ~ 3. 4 (1 H, m)、3. 5 5 (4 H, t, J = 5. 0)、4. 3 0 (2 H, t, J = 6. 1)、6. 5 ~ 6. 7 (2 H, m)、7. 4 ~ 7. 5 (1 H, m)、8. 1 9 (1 H, dd, J = 2. 0, 5. 0)	4 1 0 (MH ⁺) 2 1 8
4 3 2	1. 2 4 (6 H, d, J = 6. 9)、1. 6 ~ 1. 9 (8 H, m)、2. 4 6 (2 H, t, J = 7. 6)、2. 5 1 (4 H, t, J = 5. 0)、2. 7 ~ 2. 9 (4 H, m)、3. 2 ~ 3. 4 (1 H, m)、3. 8 4 (4 H, t, J = 5. 0)、4. 3 0 (2 H, t, J = 6. 1)、6. 4 8 (1 H, t, J = 4. 9)、8. 3 0 (2 H, d, J = 4. 9)	4 1 1 (MH ⁺) 2 1 9
4 2 5	0. 9 0 (3 H, t, J = 6. 9)、1. 3 ~ 1. 4 (4 H, m)、1. 6 ~ 1. 9 (10 H, m)、	4 3 8 (MH ⁻)

(第10表に続く)

	2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 57 (4H, t, J=5. 1)、2. 7~2. 9 (6H, m)、3. 55 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 1)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7. 4~7. 5 (1H, m)、8. 19 (1H, dd, J=1. 5, 4. 5)	218
428	0. 89 (3H, t, J=7. 1)、1. 3~1. 4 (4H, m)、1. 6~1. 9 (10H, m)、2. 45 (2H, t, J=7. 4)、2. 51 (4H, t, J=5. 1)、2. 7~2. 9 (6H, m)、3. 83 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 1)、6. 48 (1H, t, J=4. 6)、8. 30 (2H, d, J=4. 6)	439 (MH ⁻) 219
517	1. 75~1. 9 (4H, m)、2. 6~2. 85 (10H, m)、3. 53 (4H, t, J=5. 0)、4. 13 (2H, t, J=6. 8)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7. 4~7. 5 (1H, m)、8. 03 (1H, s)、8. 15~8. 25 (1H, m)	340 (MH ⁺)
521	1. 7~1. 9 (4H, m)、2. 60 (4H, t, J=5. 0)、2. 65~2. 85 (6H, m)、3. 81 (4H, t, J=5. 0)、4. 13 (2H, t, J=6. 8)、6. 49 (1H, t, J	341 (MH ⁻)

(第10表に続く)

	=4.6)、8.03 (1H, s)、8.31 (2H, d, J=4.6)	
537	1.75~2.0 (6H, m)、2.47 (2H, t, J=6.8)、2.56 (4H, t, J=5.1) 2.6~2.8 (4H, m)、3.53 (4H, t, J=5.1)、4.05 (2H, t, J=7.6)、6.6~6.7 (2H, m)、7.4~7.5 (1H, m)、8.01 (1H, s)、8.15~8.2 (1H, m)	354 (MH ⁺)
538	1.75~2.0 (6H, m)、2.47 (2H, t, J=6.9)、2.50 (4H, t, J=5.0)、2.6~2.8 (4H, m)、3.81 (4H, t, J=5.0)、4.06 (2H, t, J=7.6)、6.49 (1H, t, J=4.6)、8.02 (1H, s)、8.31 (2H, d, J=4.6)	355 (MH ⁺)
511	1.5~1.7 (4H, m)、1.75~2.0 (6H, m)、2.42 (2H, t, J=7.4)、2.56 (4H, t, J=5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.55 (4H, t, J=5.0)、4.27 (2H, t, J=6.6)、6.6~6.7 (2H, m)、7.45~7.5 (1H, m)、7.96 (1H, s)、8.19 (1H, d,	382 (MH ⁺)

(第10表に続く)

	J = 4.6)	
512	1.55~1.7 (4H, m)、1.75~1.9 5 (6H, m)、2.40 (2H, t, J=7.6)、2.50 (4H, t, J=5.1)、2.7~ 2.9 (4H, m)、3.83 (4H, t, J=5 .1)、4.27 (2H, t, J=6.6)、6. 47 (1H, t, J=4.6)、7.95 (1H, s)、8.30 (2H, d, J=4.6)	383 (MH ⁻)
501	1.65~1.8 (4H, m)、1.8~1.9 (4 H, m)、2.39 (3H, s)、2.45 (2 H, t, J=7.4)、2.56 (4H, t, J= 5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.54 (4H, t, J=5.0)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.43 (1H, d, J=8.3) 、6.48 (1H, d, J=7.3)、7.3~7 .4 (1H, m)、7.95 (1H, s)	382 (MH ⁻)
502	1.65~1.8 (4H, m)、1.8~1.9 (4 H, m)、2.48 (2H, t, J=7.4)、 2.63 (4H, t, J=4.8)、2.7~2. 9 (4H, m)、3.40 (4H, t, J=4.8)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.82 (1H, dd, J=5.0, 7.6)、7.57 (1 H, dd, J=1.7, 7.6)、7.95 (1	402 (MH ⁺)

(第10表に続く)

	H, s)、8.18 (1H, dd, J=1.7, 5.0)	
557	1.6~1.9 (8H, m)、2.47 (2H, t, J=7.4)、2.63 (4H, br. s)、2.7~2.9 (4H, m)、3.45 (4H, br. s)、3.85 (3H, s)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.82 (1H, dd, J=5.0, 7.9)、7.03 (1H, d, J=7.9)、7.87 (1H, d, J=5.0)、7.95 (1H, s)	398 (MH ⁺)
514	1.65~1.8 (4H, m)、1.8~1.9 (4H, m)、2.47 (2H, t, J=7.3)、2.60 (4H, t, J=5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.75 (4H, t, J=5.0)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.73 (1H, dd, J=4.6, 7.6)、7.76 (1H, dd, J=2.0, 7.6)、7.96 (1H, s)、8.33 (1H, dd, J=2.0, 4.6)	393 (MH ⁺)
598	1.6~2.0 (8H, m)、2.21 (3H, s)、2.41 (3H, s)、2.47 (2H, t, J=7.3)、2.5~2.7 (3H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.1~3.25 (3H	396 (MH ⁺)

(第10表に続く)

	H, s)、8.18 (1H, dd, J=1.7, 5.0)	
557	1.6~1.9 (8H, m)、2.47 (2H, t, J=7.4)、2.63 (4H, br. s)、2.7~2.9 (4H, m)、3.45 (4H, br. s)、3.85 (3H, s)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.82 (1H, dd, J=5.0, 7.9)、7.03 (1H, d, J=7.9)、7.87 (1H, d, J=5.0)、7.95 (1H, s)	398 (MH ⁻)
514	1.65~1.8 (4H, m)、1.8~1.9 (4H, m)、2.47 (2H, t, J=7.3)、2.60 (4H, t, J=5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.75 (4H, t, J=5.0)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.73 (1H, dd, J=4.6, 7.6)、7.76 (1H, dd, J=2.0, 7.6)、7.96 (1H, s)、8.33 (1H, dd, J=2.0, 4.6)	393 (MH ⁺)
598	1.6~2.0 (8H, m)、2.21 (3H, s)、2.41 (3H, s)、2.47 (2H, t, J=7.3)、2.5~2.7 (3H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.1~3.25 (3H	396 (MH ⁻)

(第10表に続く)

	, m)、3. 55~3. 65 (1H, m)、4. 2~4. 4 (3H, m)、6. 67 (1H, d, J=7. 6)、7. 25 (1H, d, J=7. 6)、7. 96 (1H, s)	
500	1. 6~1. 8 (4H, m)、1. 8~1. 9 (4H, m)、2. 44 (2H, t, J=7. 4)、2. 53 (4H, t, J=5. 3)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 55 (4H, t, J=5. 3)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 48 (1H, d, J=8. 2)、6. 59 (1H, d, J=7. 6)、7. 35~7. 45 (1H, m)、7. 95 (1H, s)	402 (MH ⁻)
524	1. 37 (3H, t, J=6. 9)、1. 65~1. 8 (4H, m)、1. 8~1. 9 (4H, m)、2. 45 (2H, t, J=7. 4)、2. 54 (4H, t, J=5. 1)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 52 (4H, t, J=5. 1)、4. 29 (2H, q, J=6. 9)、4. 30 (2H, t, J=6. 4)、6. 05 (1H, d, J=7. 9)、6. 14 (1H, d, J=7. 9)、7. 39 (1H, t, J=7. 9)、7. 96 (1H, s)	412 (MH ⁺)
526	1. 65~1. 85 (4H, m)、1. 85~1. 9 (4H, m)、2. 47 (2H, t, J=7. 3	411 (MH ⁻)

(第10表に続く)

)、2.62 (4H, t, J=5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.26 (4H, t, J=5.0)、4.30 (2H, t, J=6.3)、5.91 (1H, br. s)、7.08 (1H, dd, J=4.6, 7.6)、7.95 (1H, s)、8.29 (1H, dd, J=2.0, 7.6)、8.40 (1H, dd, J=2.0, 4.6)、8.47 (1H, br. s)	
539	1.6~1.85 (4H, m)、1.85~1.9 (4H, m)、2.45 (2H, t, J=7.4)、2.56 (4H, t, J=5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.53 (4H, t, J=5.0)、3.87 (3H, s)、4.30 (2H, t, J=6.4)、6.07 (1H, d, J=7.9)、6.15 (1H, d, J=7.9)、7.40 (1H, t, J=7.9)、7.96 (1H, s)	398 (MH ⁻)
561	1.6~1.9 (8H, m)、2.39 (3H, s)、2.40 (3H, s)、2.46 (2H, t, J=7.3)、2.59 (4H, t, J=5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.68 (4H, t, J=5.0)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.52 (1H, s)、7.96 (1H, s)	421 (MH ⁻)

(第10表に続く)

569	1. 65~1. 85 (4H, m)、1. 85~1. 9 (4H, m)、2. 21 (3H, s)、2. 36 (3H, s)、2. 45 (2H, t, J=7. 4)、2. 55 (4H, t, J=5. 1)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 52 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 26 (1H, s)、6. 35 (1H, s)、7. 95 (1H, s)	396 (MH ⁺)
621	1. 65~1. 85 (4H, m)、1. 85~1. 9 (4H, m)、2. 47 (2H, t, J=7. 4)、2. 59 (4H, t, J=4. 8)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 34 (4H, t, J=4. 8)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 95 (1H, dd, J=4. 6, 7. 9)、7. 84 (1H, dd, J=1. 8, 7. 9)、7. 95 (1H, s)、8. 40~8. 42 (1H, m)	436 (MH ⁺)
629	1. 00 (3H, t, J=7. 4)、1. 65~1. 95 (10H, m)、2. 45 (2H, t, J=7. 4)、2. 55 (4H, t, J=5. 1)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 51 (4H, t, J=5. 1)、4. 18 (2H, t, J=6. 8)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 06 (1H, d, J=7. 9)、6. 13 (1H, d, J=7. 9)、7. 38 (1H, t, J=7. 9)	426 (MH ⁺)

(第10表に続く)

	、7.95 (1H, s)	
630	1.33 (6H, d, J=6.3)、1.65~1.95 (8H, m)、2.45 (2H, t, J=7.4)、2.55 (4H, t, J=5.1)、2.7~2.9 (4H, m)、3.51 (4H, t, J=5.1)、4.30 (2H, t, J=6.4)、5.15~5.25 (1H, m)、6.02 (1H, d, J=7.9)、6.12 (1H, d, J=7.9)、7.37 (1H, t, J=7.9)、7.95 (1H, s)	426 (MH ⁺)
639	1.65~1.95 (8H, m)、2.46 (2H, t, J=7.4)、2.56 (4H, t, J=5.1)、2.7~2.9 (4H, m)、3.61 (4H, t, J=5.1)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.77 (1H, d, J=4.9)、6.78 (1H, s)、7.96 (1H, s)、8.29 (1H, d, J=4.9)	436 (MH ⁺)
640	1.7~1.95 (8H, m)、2.45 (2H, t, J=7.4)、2.55 (4H, t, J=5.1)、2.7~2.9 (4H, m)、3.61 (4H, t, J=5.1)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.76 (1H, d, J=7.9)、6.93 (1H, d, J=7.9)、7.56 (1H	436 (MH ⁺)

(第10表に続く)

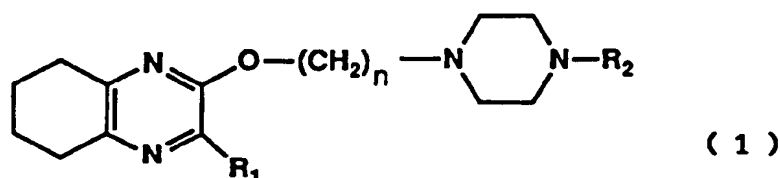
	, t, J=7.9)、7.96 (1H, s)	
481	1.6~1.9 (8H, m)、2.28 (6H, s))、2.4~2.6 (6H, m)、2.8~2.9 (4H, m)、3.84 (4H, t, J=5.0) 、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.25 (1H, s)、7.96 (1H, s)	397 (MH ⁺)
504	1.65~1.8 (4H, m)、1.8~1.9 (4H, m)、2.33 (3H, s)、2.44 (2 H, t, J=7.4)、2.50 (4H, t, J= 5.0)、2.7~2.9 (4H, m)、3.83 (4H, t, J=5.0)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.36 (1H, d, J=5.0) 、7.95 (1H, s)、8.16 (1H, d, J =5.0)	383 (MH ⁺)
549	1.65~1.85 (4H, m)、1.85~1. 9 (4H, m)、2.44 (2H, t, J=7.1)、2.48 (4H, t, J=5.0)、2.7~ 2.9 (4H, m)、3.81 (4H, t, J=5 .0)、3.85 (6H, s)、4.30 (2H, t, J=6.3)、5.36 (1H, s)、7.9 5 (1H, s)	429 (MH ⁺)
562	1.65~1.85 (4H, m)、1.85~1.	413

(第10表に続く)

	9 (4 H, m)、2. 25 (3 H, s)、2. 44 (2 H, t, J=7. 9)、2. 49 (4 H, t, J=5. 3)、2. 7~2. 9 (4 H, m)、3. 82 (4 H, t, J=5. 3)、3. 86 (3 H, s)、4. 30 (2 H, t, J=6. 3)、5. 8 4 (1 H, s)、7. 95 (1 H, s)	(MH ⁺)
--	---	--------------------

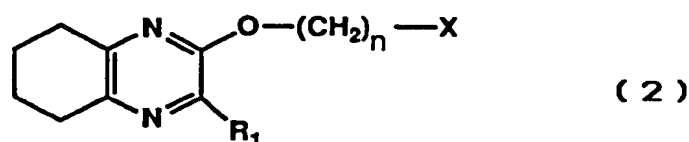
請求の範囲

1. 一般式(1)

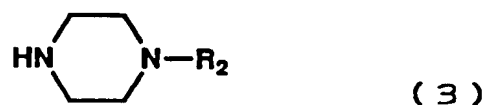


(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を、 R_2 は1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基もしくはシアノ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～2個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基を、 n は2～5の整数を示す)で表される化合物またはその無毒性塩。

2. 不活性溶媒中、一般式(2)

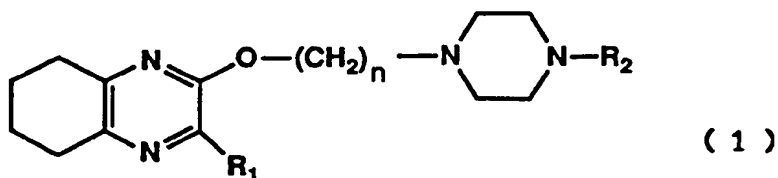


(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を、 X はアルキル化のための反応性脱離基を示し、 n は2～5の整数を示す)で表される化合物と一般式(3)



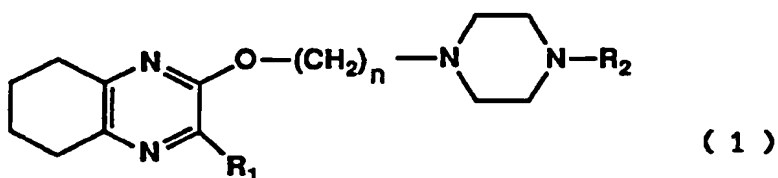
(式中、 R_2 は1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基もしくはシアノ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～2個の低級アルキル基もしくは低級アル

コキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基を示す) で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(1)



(式中、 R_1 、 R_2 および n は前記と同じ意味を示す) で表される化合物またはその無毒性塩の製造法。

3. 一般式(1)



(式中、 R_1 は水素原子または低級アルキル基を、 R_2 は1～3個のハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基もしくはシアノ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～2個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基を、 n は2～5の整数を示す) で表される化合物またはその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D401/12, C07D403/12, A61K31/495, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D401/12, C07D403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-107968 (Toyo Jozo Co., Ltd.), May 12, 1988 (12. 05. 88), & EP, A, 252670 & US, A, 4894453	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 21, 1994 (21. 01. 94)

Date of mailing of the international search report
February 15, 1994 (15. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁵ C07D401/12, C07D403/12, A61K31/495, A61K31/505		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁵ C07D401/12, C07D403/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-107968 (東洋醸造株式会社), 12. 5月. 1988 (12. 05. 88), & EP, A, 252670 & US, A, 4894453	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
21. 01. 94	15. 02. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁 治	4 C 8 8 2 9
電話番号 03-3581-1101 内線		3453